

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

18. 2. 2004

10/516751

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

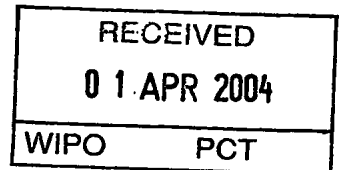
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 2月21日

出願番号
Application Number: 特願2003-044529

[ST. 10/C]: [JP 2003-044529]

出願人
Applicant(s): 松下電器産業株式会社

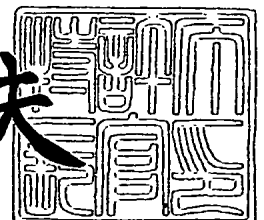


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 2033740287

【提出日】 平成15年 2月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 27/30

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地 松下電器産業株式会社内

 【氏名】 宮下 万里子

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地 松下電器産業株式会社内

 【氏名】 谷池 優子

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地 松下電器産業株式会社内

 【氏名】 吉岡 俊彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000005821

 【氏名又は名称】 松下電器産業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100097445

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岩橋 文雄

【選任した代理人】

 【識別番号】 100103355

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 坂口 智康

【選任した代理人】

【識別番号】 100109667

【弁理士】

【氏名又は名称】 内藤 浩樹

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9809938

【書類名】 明細書

【発明の名称】 バイオセンサ、バイオセンサ用測定装置及び測定法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 絶縁性の基板上に設けた試料導入口、および試料導入口と連通した試料導入路を備え、前記基板上に形成された測定極と対極を含む電極系と、酵素を含む試薬部を備え、少なくとも前記電極系の一部と、少なくとも前記試薬部の一部がそれぞれ試料導入路内に露出しており、かつ試料導入路の一部は光を照射可能な部位を有することを特徴とするバイオセンサ。

【請求項 2】 試料導入路に設けた電極系は光を照射可能な部位より試料導入口側に位置することを特徴とする請求項 1 に記載のバイオセンサ。

【請求項 3】 試料導入路の光を透過する部位は光透過性の材料からなることを特徴とする請求項 1 および 2 に記載のバイオセンサ。

【請求項 4】 試料導入路に光を照射することにより、試料に含まれる固体と液体との容積比を計測することを特徴とする請求項 1 ～ 3 いずれかに記載のバイオセンサ。

【請求項 5】 試料は血液であり、容積比がヘマトクリット値であることを特徴とする請求項 1 ～ 4 いずれかに記載のバイオセンサ。

【請求項 6】 バイオセンサを脱着自在に支持する支持部、前記電極系にそれぞれ電氣的に接続される複数の接続端子、前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加し、かつ前記接続端子を介して前記電極系の電氣的信号の変化を計測する回路、光源、受光部、前記受光部を介して光学的変化を計測する回路、さらに前記電氣的信号の変化と前記光学的変化を演算する演算部、および演算結果の表示部を備えることを特徴とするバイオセンサ用測定装置。

【請求項 7】 バイオセンサの測定装置の支持部に装着する工程 A、前記バイオセンサの電極系と前記バイオセンサの測定装置の接続端子を接続する工程 B、前記バイオセンサに試料を供給する工程 C、光源を点灯する工程 D、受光部を介して光学的変化を計測する工程 E、前記工程 E の結果を演算する工程 F、所定の時間が経過した後前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する工程 G、前記接続端子を介して前記電極系間に流れる電流を計測する工程 H、前記工程 H で

の計測結果を演算する工程 I を有し、前記工程 F の結果から試料の固体と液体との容積比を計測し、前記工程 I の結果を補正することを特徴とするバイオセンサの測定法。

【請求項 8】 バイオセンサの測定装置の支持部に装着する工程 A、前記バイオセンサの電極系と前記バイオセンサの測定装置の接続端子を接続する工程 B、前記バイオセンサに試料を供給する工程 C、光源を点灯する工程 D、受光部を介して光学的変化を計測する工程 E、前記工程 E の結果を演算する工程 F、所定の時間が経過した後前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する工程 G、前記接続端子を介して前記電極系間に流れる電流を計測する工程 H、前記工程 H での計測結果を演算する工程 I を有し、前記工程 F の結果から試料導入路において試料の存在を検知する工程 J を設け、次に前記工程 G 以降の工程を実施することを特徴とするバイオセンサの測定法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、試料中に含まれる特定物質の濃度を簡便に精度よくかつ短時間で測定することができるバイオセンサ、その測定装置及びそれを用いた測定法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、試料中の特定物質を希釈や攪拌などを行うことなく簡易に精度よく測定しうる方式として、次のようなバイオセンサが提案されている（例えば、特許文献 1 参照）。

【0003】

このバイオセンサは絶縁性の基板上に形成した電極系上に親水性高分子と酸化還元酵素および電子受容体の混合物からなる酵素反応層を形成し、前記酸化還元酵素と電子受容体と試料との反応に際しての物質濃度変化を電気化学的に前記電極系で検知し、試料中の特定成分を測定するものである。

【0004】

以下、このバイオセンサの測定動作についてグルコースセンサを例にして説明する。グルコースを含む試料をグルコースセンサへ供給すると、酵素反応層が試料に溶解する。酵素反応層中の酸化還元酵素であるグルコースオキシダーゼ（以下 GOx ）によってグルコースは酸化され、この時、酵素反応層中の電子受容体が還元される。所定の時間が経過した後、測定極と対極間に適当な一定電圧を印加すると、電子受容体の還元体が酸化される。この酸化電流値を測定することにより、試料中のグルコース濃度を定量することができる。

【0005】

一方、試料中に測定を妨害する物質が含まれている場合、次のようなバイオセンサが提案されている（例えば、特許文献2参照）。

【0006】

このバイオセンサは、絶縁性の基板上に主電極系と副電極系を形成し、前記主電極系上に形成した反応層からなり、前記反応層が酵素を含有することを特長とする。前記主電極系における電気特性変化と前記副電極系における電気特性変化を検知した時間的差異をもとに試料の物性を判定するものである。

【0007】

以下、このバイオセンサの測定動作について、グルコースセンサを例にして説明する。測定を妨害する物質を含む試料として血液（全血）をセンサに供給すると、まず副電極系に到達し、副電極系の測定極と対極間のインピーダンスが低下する。次に血液は主電極系上に到達し、主電極系の反応層が溶解すると、主電極系の測定極と対極間のインピーダンスが低下する。反応層が血液に溶解すると、血液中のグルコースが GOx によって酸化されると同時に反応層中に共存させておいた電子受容体が還元される。所定の時間が経過した後、測定極と対極間に適当な一定電圧を印加すると、電子受容体の還元体が酸化される。この酸化電流値を測定することにより、試料中のグルコース濃度を定量することができる。

【0008】

このバイオセンサを用いてヘマトクリット値（血液中の固体と液体との容積比）が20%から60%までの血液を用いて酸化電流値を測定したところ、ヘマトクリット値の増加に伴い酸化電流値は低下した。さらに副電極系と主電極系にお

いてインピーダンス変化を検知した時間の差を t とすると、上記ヘマトクリット値の変化に比例して t の増加がみられた。そこで、酸化電流値を前記 t 因子によって補正するとヘマトクリット値に依存せず、血液中のグルコースを正確に定量することが可能である。

【0009】

【特許文献1】

特開平3-202764号公報

【特許文献2】

特開平5-340915号公報

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

上記のような特許文献1記載のバイオセンサの場合、試料中に試料の物性に影響を与える物質の存在により、測定結果が影響を受ける場合があった。例えば、試料が血液の場合、ヘマトクリット値は検体によって20～30%程度の差があり、同じ量の試料でも含まれる固形成分である血球と液体成分の容積比が異なる。したがって、ヘマトクリット値が高くなると血液の粘性が高まること、また、血球成分の電極や酵素への吸着の度合いが大きくなるなどの影響によって、センサの応答性が低下することなどの問題があった。

【0011】

そこで、試料の物性による影響を除去するため特許文献2に記載のバイオセンサでは主電極系とは別に副電極系を設けることによって、副電極系と主電極系のインピーダンス変化の時間差から試料の粘度を予測し、電流値を補正することが可能となった。しかし、判定手法が時間差を利用していたため、測定時間そのものの短縮には限界があった。

【0012】

そこで本発明は、上記従来の問題点に鑑み、試料の物性に影響を与える物質の存在がある場合でも、前記物質に影響されことなく正確な測定が可能なバイオセンサ、バイオセンサの測定装置及びそれを用いた測定法を提供することを目的とする。

【0013】

さらに本発明は、上記従来の問題点に鑑み、試料の物性を判定するため手段とセンサ応答の検出手段を異なる手法にすることによって、迅速で、かつ試料の物性の影響を受けることなく正確に測定が可能なバイオセンサ、バイオセンサの測定装置及びそれを用いた測定法を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決するために本発明のバイオセンサは、絶縁性の基板上に設けた試料導入口、および試料導入口と連通した試料導入路を備え、前記基板上に形成された測定極と対極を含む電極系と、酵素を含む試薬部を備え、少なくとも前記電極系の一部と、少なくとも前記試薬部の一部がそれぞれ試料導入路内に露出し、さらに試料導入路の少なくとも一部に試料へ光を照射可能な部位を有するものである。

【0015】

さらに、試料導入路に設けた電極系は光を照射可能な部位より試料導入口側に位置するものである。

【0016】

さらに、試料導入路の光を透過する部位は光透過性の材料からなるものである。

【0017】

さらに、試料導入路に光を照射することにより、試料に含まれる固体と液体との容積比を計測するものである。

【0018】

さらに、試料は血液であり、容積比がヘマトクリット値であるものである。

【0019】

また、本発明のバイオセンサ用測定装置はバイオセンサを脱着自在に支持する支持部、前記電極系にそれぞれ電氣的に接続される複数の接続端子、前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加し、かつ前記接続端子を介して前記電極系の電氣的信号の変化を計測する回路、光源、受光部、前記受光部を介して光学的変

化を計測する回路、さらに前記電気的信号の変化と前記光学的変化を演算する演算部、および演算結果の表示部を備えるものである。

【0020】

また、本発明のバイオセンサの測定法は、バイオセンサの測定装置の支持部に装着する工程A、前記バイオセンサの電極系と前記バイオセンサの測定装置の接続端子を接続する工程B、前記バイオセンサに試料を供給する工程C、光源を点灯する工程D、受光部を介して光学的変化を計測する工程E、前記工程Eの結果を演算する工程F、所定の時間が経過した後前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する工程G、前記接続端子を介して前記電極系間に流れる電流を計測する工程H、前記工程Hでの計測結果を演算する工程Iを有し、前記工程Fの結果から試料の固体と液体との容積比を計測し、前記工程Iの結果を補正することとする。

【0021】

また、本発明のバイオセンサの測定法は、バイオセンサの測定装置の支持部に装着する工程A、前記バイオセンサの電極系と前記バイオセンサの測定装置の接続端子を接続する工程B、前記バイオセンサに試料を供給する工程C、光源を点灯する工程D、受光部を介して光学的変化を計測する工程E、前記工程Eの結果を演算する工程F、所定の時間が経過した後前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する工程G、前記接続端子を介して前記電極系間に流れる電流を計測する工程H、前記工程Hでの計測結果を演算する工程Iを有し、前記工程Fの結果から試料導入路において試料の存在を検知する工程Jを設け、次に前記工程G以降の工程を実施することとする。

【0022】

【発明の実施の形態】

（実施の形態1）

本発明の実施の形態に係るバイオセンサは、絶縁性の基板上に設けた試料導入口、および試料導入口と連通した試料導入路を備え、前記基板上に形成された測定極と対極を含む電極系と、酵素を含む試薬部を備え、少なくとも前記電極系の一部と、少なくとも前記試薬部の一部がそれぞれ試料導入路内に露出し、さらに

試料導入路の少なくとも一部に試料に光を照射可能な部位を有する。

【0023】

試薬部は、電極系の近傍に設けられていることが好ましい。測定極または対極を構成する導電性材料と混合した状態で設けられていてもよい。

【0024】

ここで、電極系が試料導入路の光を照射可能な部位よりも試料導入口側に位置するように配置すると、光学的変化により試料の存在の有無が判断でき、試料が十分供給されたことを検知してから、測定することが可能となる。

【0025】

また、試料導入路が試料に光を照射可能な部位を有するための手段としては、バイオセンサを構成する具材の一部あるいは全てが光透過性の材料としてもよい。

【0026】

さらに、このバイオセンサで測定する試料の対象としては、物性に影響を与える物質の存在が無視できない体液、特に血液の場合に有効である。

【0027】

一方、このバイオセンサの測定に用いる本発明の実施の形態に係る測定装置は、バイオセンサを脱着自在に支持する支持部、前記電極系にそれぞれ電氣的に接続される複数の接続端子、前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する駆動部、前記接続端子を介して前記電極系の電氣的信号の変化を計測する回路、光源、受光部、前記受光部を介して光学的変化を計測する回路、さらに前記電氣的信号の変化と前記光学的変化を演算する回路、および演算結果の表示部を有する。

【0028】

さらに、これらのバイオセンサと測定装置を用いる本発明の実施の形態に係るバイオセンサの測定法は、バイオセンサの測定装置の支持部に装着する工程A、前記バイオセンサの電極系と前記バイオセンサの測定装置の接続端子を接続する工程B、前記バイオセンサに試料を供給する工程C、光源を点灯する工程D、受光部を介して光学的変化を計測する工程E、前記工程Eの結果を演算する工程F

、所定の時間が経過した後前記接続端子を介して前記電極系に電圧を印加する工程 G、前記接続端子を介して前記電極系間に流れる電流を計測する工程 H、前記工程 H での計測結果を演算する工程 I を有し、前記工程 F の結果から試料の物理的な因子を判定し、前記工程 I の結果を補正する。

【0029】

また、本発明のように試料の物理的な状態の判定手段と、センサ応答の検出手段を異なる手法にすることにより、同じ手法で物理的な状態の判定とセンサ応答の検出を行う場合よりセンサの設計に自由度が増す。例えば特許文献 2 に記載のバイオセンサでは主電極系とは別に副電極系を設け、副電極系と主電極系のインピーダンス変化の時間差から試料の粘度を予測し、電流値を補正する。従って、試料は必ず二つの電極系上を通過するように供給せねばならず、試料の微量化には限界がある。一方、本発明では電極上に試料に光を照射する照射部を設けることによりセンサ応答の検出と物理的な状態の判定がセンサ内の同じ場所で実施することが可能となる。

【0030】

(実施の形態 2)

図 1 は本発明の実施の形態に係るバイオセンサの概観を示す図である。同図では、中心線を一点鎖線で、バイオセンサ全体を点線で囲み、図番 1 とする。図 3 は本発明のバイオセンサの断面を示す図である。図 1 と図 3 とともに本発明のバイオセンサの作製方法を述べる。

【0031】

まず、絶縁性の樹脂からなる基板 2 にスクリーン印刷により銀ペーストを印刷し、リード 3 を形成した。次に、樹脂バインダーを含む導電性カーボンペーストを印刷して、測定極 4 を形成し、続いて絶縁性ペーストを印刷して絶縁層 5 を形成した。最後に、再び樹脂バインダーを含む導電性カーボンペーストを印刷して対極 6 を形成した。このとき、絶縁層 5 は測定極 4 の面積を規定している。

【0032】

続いて測定極 4 及び対極 6 からなる電極系上に酵素と電子受容体を含む試薬部 13 を形成した。さらに基板 2、スペーサ 7、及び空気孔 9 を有するカバー 8 を

順次接着してバイオセンサ 1 が完成した。このとき、カバー 8 には透明な樹脂、たとえばポリエチレンテレフタレート (PET) を用いた。試料は試料供給口 10 に接触させるだけで、毛細管現象によって、スパーサ 7 及びカバー 8 によって形成される試料導入路 11 内に導入され試薬部 13 に到達する。

【0033】

(実施の形態 3)

図 2 は本発明の実施の形態に係るバイオセンサ用計測装置の概観を示す図である。同図において、点線で囲んだ範囲を測定装置本体とする。同図 (a) において、本発明の実施の形態に係る測定装置本体 101 の概観図、同図 (b) において、測定装置本体 101 にバイオンセンサ 1 を装着した図を示す。バイオセンサ 1 を指示部 15 に挿入すると、測定装置本体 101 に装着され、計測準備が完了する。測定装置本体 101 には表示部 14 がある。

【0034】

次に、ランセットを用い、手指の先端部を先刺し、手指から血液が滲出することを確認した後、図 3 に示す血液をバイオセンサ 1 の試料導入口 10 に接触させ、バイオセンサ 1 内部に導入する。バイオセンサ 1 内部に導入された血液は、酵素と反応する。また、光を照射することにより、血液中の固体と液体との容積比が求まる。

【0035】

なお、図示していないが、測定装置本体 101 には、電極系にそれぞれ電氣的に接続される複数の接続端子、接続端子を介して前記電極系に電圧を印加し、かつ前記接続端子を介して前記電極系の電氣的信号の変化を計測する回路、光源、受光部、前記受光部を介して光学的変化を計測する回路、さらに前記電氣的信号の変化と前記光学的変化を演算する演算部が備えられている。

【0036】

(実施の形態 4)

図 4 は本発明のバイオセンサ 1 と測定装置 101 の構成を示すブロック図である。図 4 とともに、ブロック図と測定工程の説明をする。

【0037】

まず、バイオセンサ 1 は測定装置本体 101 の支持部 15 に挿入される（工程 A）。支持部 15 の内側には接続端子 16 があり、この接続端子 16 とリード 3 を接触させる（工程 B）。この工程が完了するとバイオセンサ 1 には試料が試料供給口（図 3 の図番 11）から供給される（工程 C）。さらに光源 17 を点灯する（工程 D）。このとき光源 17 は、図 3 に示す照射部 12 を照射可能な位置に、測定装置本体 101 内に挿入されたバイオセンサ 1 の上部に設置されている。照射部 12 は試料供給路 11 を覆う透明のカバー 8 にあり、試料供給口 10 から向かって対極 5 の奥側の端部でかつ空気孔 9 より手前に位置している。

【0038】

次に光源 17 より照射部 12 を照射した光を受光部 18 で受光し、その光学的変化の計測を開始する（工程 E）。本計測は光学信号計測回路 20 で行い、得られた計測値を演算部 20 で、試料の固体と液体との容積比を求める（工程 F）。

【0039】

また、工程では、試料導入口 10 から試料を試料導入路 11 に導入し、試料が照射部 12 に到着すると、受光部 18 で光学的変化を検知して、演算部 21 において、試料がバイオセンサ 1 における測定に十分な量が供給されたことを判断する（工程 J）ことができる。

【0040】

試料が試料導入路 11 に導入されると、試薬部 13 内に含まれる酵素と試料中の特定物質である基質との反応によって、電子受容体の酸化還元状態が変化する。続いて電気信号計測回路 20 から電極間に電圧を印加すること（工程 G）によって生じる電子受容体の電気化学的な酸化還元反応で得られる電流値を、前出の電気信号計測回路 20 において測定する（工程 H）。そのとき同時に、受光部 18 での散乱光強度、あるいは反射光強度を計測することによって、試料に含まれる固体と液体との容積比を判定し、電流値を補正する。前記判定と電流値補正は演算部 21 において行う。

【0041】

工程 H で得られた数値は演算部 21 で試料の数値情報に変換され（工程 I）表示部 14 を用い表示される。表示部 14 で表示される数値は、血糖値、血漿量（

試料中の液体量)、ヘマトクリット値である。

【0042】

実施の形態1においては、透明なPETをカバー8として用いることで照射部試料導入路11に試料に光を照射可能な部位を設けたが、試料導入路11を構成する具材の一部あるいは全てに光透過性材料を用いてもよい。光透過性材料としては、ポリエチレンテレフタレートなどの樹脂やガラスなどが適している。

【0043】

また、バイオセンサを構成する部材として光透過性材料を用いない場合でも、切り欠けを設けるなどして試料に光が照射可能な部位を設けることができる。

【0044】

実施の形態2では受光部18を散乱光や反射光を検出可能な位置に設置しているが、透過光を検出可能な位置に設置してもよい。

【0045】

さらに実施の形態1で示した測定装置に加えて、光源の光路L上に分光する手段を設けることによって特定の波長を照射してもよい。

【0046】

実施の形態2で示したバイオセンサ、バイオセンサの装置およびバイオセンサの測定法を用いることで判定可能な試料成分は、試料の色、粘度や浮遊固形物量(不溶物も含む)などがあげられる。試料の色の違いを検出することができれば、例えば血糖自己測定器の動作評価に用いられる標準液と血液の区別をすることが可能となる。

【0047】

【発明の効果】

以上のように本発明によると、試料の物性に影響されることなく試料中の特定成分を簡便に精度よくかつ短時間で測定することができるバイオセンサ、バイオセンサの測定装置及び測定法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一実施の形態に係るバイオセンサの概観を示す図

【図 2】

本発明の別の実施の形態に係るバイオセンサ用測定装置の概観を示す図

【図 3】

本発明の別の実施の形態に係るバイオセンサの断面を示す図

【図 4】

本発明の別の実施の形態に係るバイオセンサ用測定装置の構成を示すブロック
図

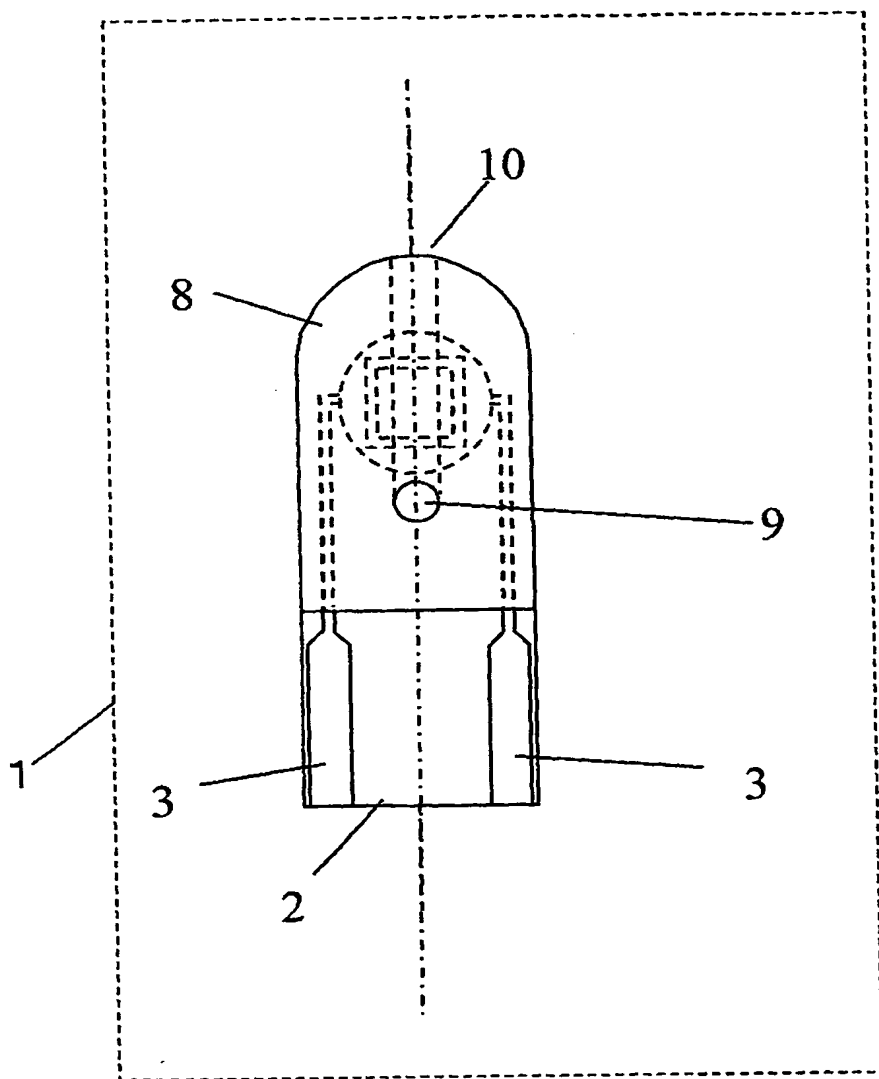
【符号の説明】

- 1 バイオセンサ
- 2 リード
- 3 測定極
- 4 絶縁層
- 5 対極
- 7 スペーサ
- 8 カバー
- 9 空気孔
- 10 試料導入口
- 11 試料導入路
- 12 照射部
- 13 試薬部
- 14 表示部
- 15 支持部
- 16 接続端子
- 17 光源
- 18 受光部
- 19 光学信号計測回路
- 20 電気信号計測回路
- 21 演算部
- 101 測定装置本体

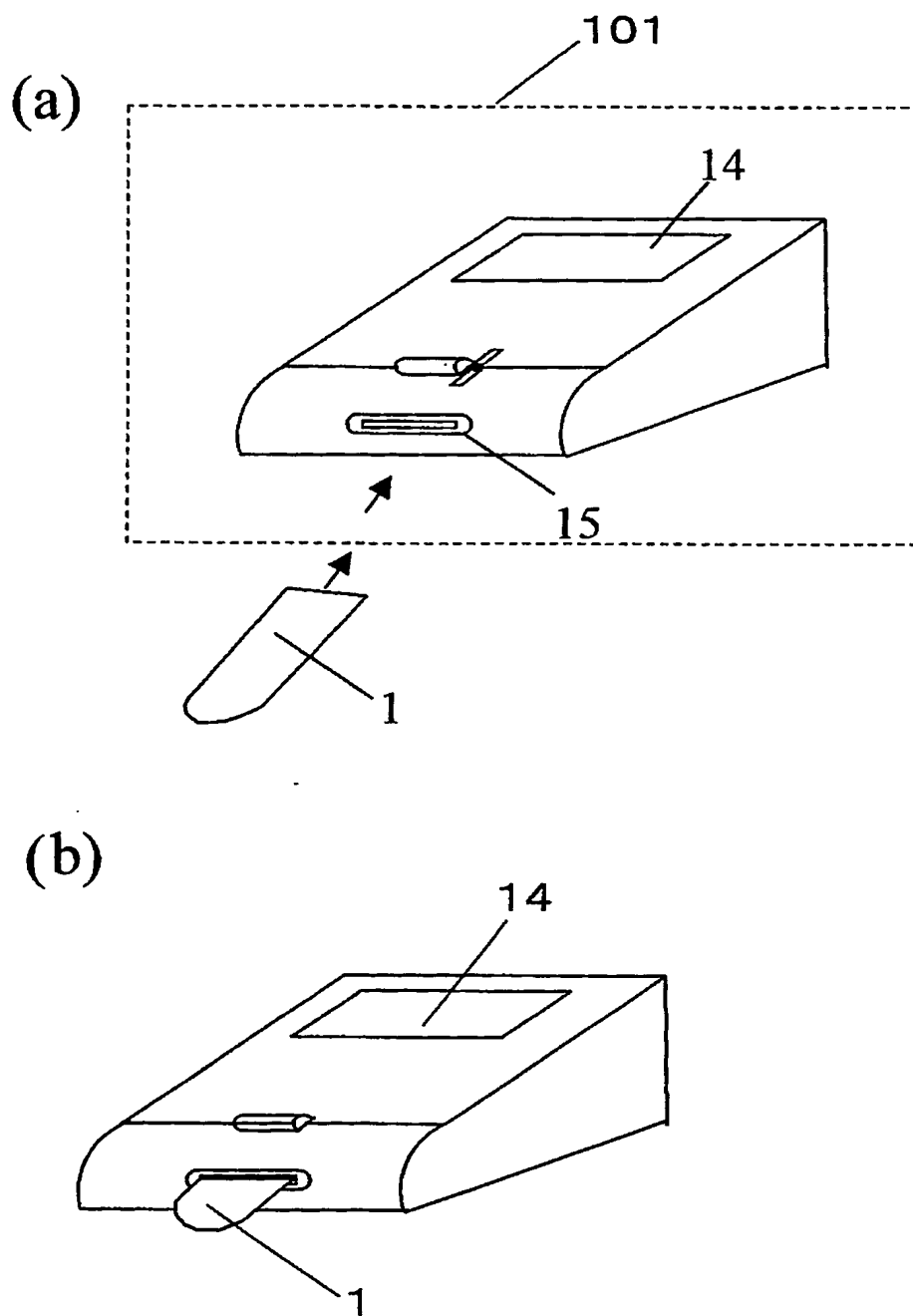
【書類名】

図面

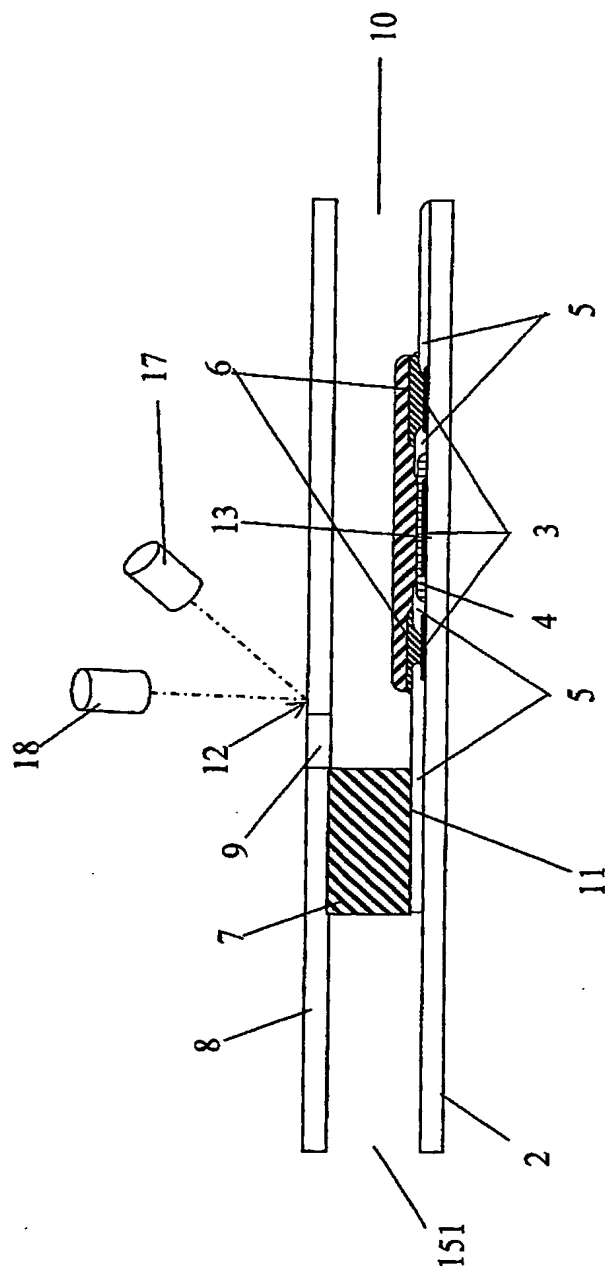
【図 1】



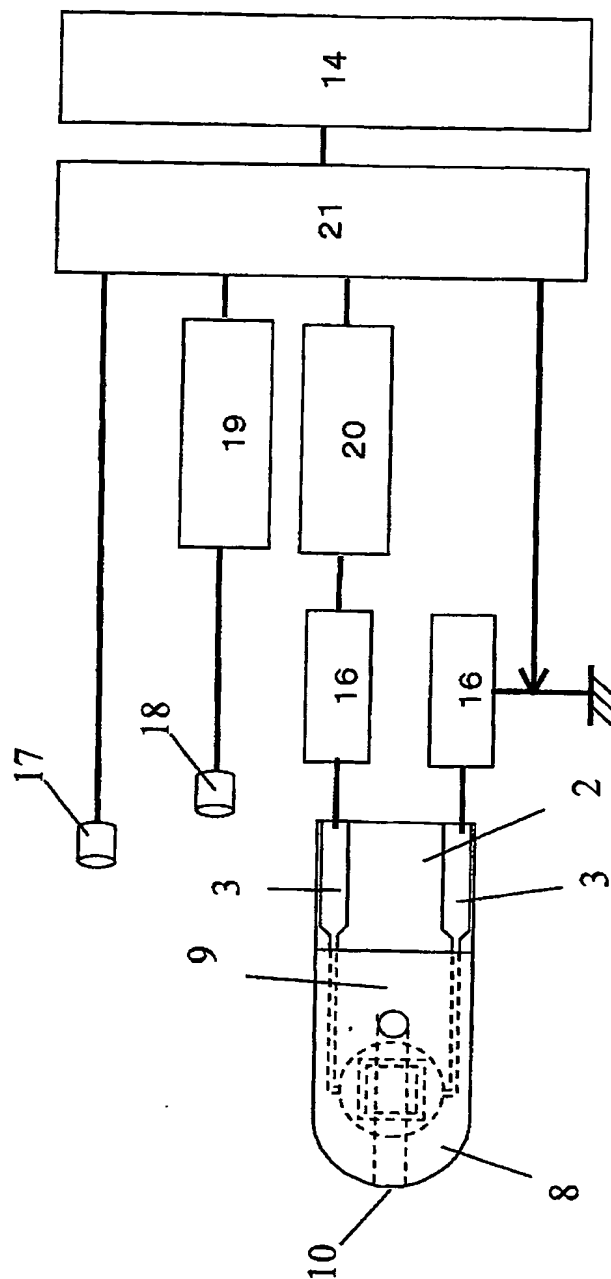
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 試料の物性に影響されことなく試料中の特定成分を簡便に精度よくかつ短時間で測定することができるバイオセンサ、バイオセンサの測定装置及び測定法を提供する。

【解決手段】 絶縁性の基板上に設けた試料導入口、および試料導入口と連通した試料導入路を備え、前記基板上に形成された測定極と対極を含む電極系と、酵素を含む試薬部を備え、少なくとも前記電極系の一部と、少なくとも前記試薬部の一部がそれぞれ試料導入路内に露出し、さらに試料導入路の少なくとも一部に試料へ光を照射可能な部位を有したバイオセンサを、電気的变化と光学的变化を検知することが可能なバイオセンサの測定装置で測定することにより、試料の物理的な因子を判定し、測定値を補正する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 4 4 5 2 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 8 2 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地

氏 名

松下電器産業株式会社